

Guida pratica 10:

**Come evitare sperimentazioni
inutili sugli animali**



AVVISO LEGALE

Il presente documento fornisce suggerimenti tecnici su come le società possono adempiere ai propri obblighi di legge in conformità con il regolamento REACH e del CLP. Tuttavia, si ricorda agli utenti che i testi dei regolamenti REACH e CLP sono gli unici riferimenti giuridici autentici e che le informazioni contenute nel presente documento non hanno valore giuridico. L'Agenzia europea per le sostanze chimiche (ECHA) declina ogni responsabilità per quanto riguarda il contenuto del presente documento.

CLAUSOLA DI ESCLUSIONE DELLA RESPONSABILITÀ

Questa è una traduzione di lavoro di un documento originariamente pubblicato in inglese. Il documento originale è disponibile sul sito Internet dell'ECHA.

Guida pratica 10: Come evitare sperimentazioni inutili sugli animali

Riferimento: ECHA-10-B-17-IT

ISBN-13: 978-92-9217-405-7

ISSN: 1831-6751

Data di pubblicazione: 02/06/2010

Lingua: IT

© Agenzia europea per le sostanze chimiche, 2010
Copertina © Agenzia europea per le sostanze chimiche

La riproduzione è autorizzata con citazione della fonte nella seguente forma "Fonte: Agenzia europea per le sostanze chimiche, <http://echa.europa.eu/>", e previa notifica scritta all'unità di comunicazione ECHA (publications@echa.europa.eu).

Il presente documento sarà disponibile nelle seguenti 22 lingue:

bulgaro, ceco, danese, olandese, inglese, estone, finlandese, francese, tedesco, greco, ungherese, italiano, lettone, lituano, maltese, polacco, portoghese, rumeno, slovacco, sloveno, spagnolo e svedese

Per inviare eventuali osservazioni o domande relative al presente documento, utilizzare il modulo per la richiesta di informazioni (riportando il riferimento e la data di pubblicazione) al servizio di helpdesk dell'ECHA. Il modulo per la richiesta di informazioni è reperibile alla pagina Contatti dell'ECHA all'indirizzo: http://echa.europa.eu/about/contact_en.asp.

Agenzia europea per le sostanze chimiche

Indirizzo postale: P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki, Finlandia
Indirizzo: Annankatu 18, Helsinki, Finlandia

SOMMARIO

1. INTRODUZIONE	4
2. A CHI È INDIRIZZATA QUESTA GUIDA PRATICA?	5
3. OBBLIGHI DEI DICHIARANTI POTENZIALI	5
3.1. Condivisione dei dati	5
3.2. Il processo di raccolta delle informazioni	7
3.3. Strategie per evitare sperimentazioni inutili sugli animali	9
3.3.1. Metodi <i>in vitro</i>	9
3.3.2. Raggruppamento di sostanze e metodo del read-across	10
3.3.3. Modelli di relazioni quantitative struttura-attività (QSAR)	11
3.3.4. Approccio basato sul peso dell'evidenza	12
3.4 I dichiaranti sono tenuti a presentare giustificazioni adeguate e trasparenti	12
3.5. Approcci tecnici o scientifici aggiuntivi per evitare nuove sperimentazioni non necessarie sugli animali	13
4. BENESSERE DEGLI ANIMALI	16
5. COSA SUCCEDA DOPO LA TRASMISSIONE DI UN FASCICOLO DI REGISTRAZIONE?	16
5.1. Controllo di completezza tecnica	16
5.2. Esame delle proposte di sperimentazione	16
5.3. Controllo della conformità di un fascicolo di registrazione	17
6. CONCLUSIONE	19
7. ULTERIORI INFORMAZIONI	20

1. INTRODUZIONE

Lo scopo della presente guida pratica è quello di mettere in rilievo le opportunità e gli obblighi del dichiarante al fine di evitare nuovi studi, non strettamente necessari, su animali, senza, tuttavia, compromettere l'adeguatezza delle valutazioni sulle proprietà delle sostanze ai fini della comunicazione della classificazione e dell'etichettatura nonché di una valutazione esauriente dei rischi che consenta appropriate misure di gestione dei rischi che possono emergere dalla fabbricazione o dall'uso.

La guida descrive metodi di valutazione delle proprietà delle sostanze chimiche, necessaria per le informazioni prescritte dal regolamento REACH, alternativi e che non comportano sperimentazioni¹. I dati che ne derivano possono essere utilizzati per la registrazione REACH e per la classificazione ai sensi del CLP. Per ulteriori informazioni dettagliate in merito ai metodi in questione consultare i documenti orientativi dell'Agenzia europea per le sostanze chimiche (ECHA), cui si fa riferimento al termine del presente documento.

Lo scopo generale di entrambi i regolamenti REACH e CLP² è di garantire un elevato livello di tutela della salute umana e dell'ambiente. Una delle principali ragioni che hanno portato allo sviluppo e all'adozione del regolamento REACH consisteva nella necessità di colmare le lacune di dati relativi a numerose sostanze già in uso. Per molte di queste sostanze le informazioni a disposizione risultano essere inadeguate in relazione ai pericoli che esse comportano per la salute umana e per l'ambiente. Colmando le lacune di dati si consente all'industria di valutare i pericoli e i rischi e di identificare e attuare eventuali misure di gestione dei rischi indispensabili per la tutela della salute umana e dell'ambiente.

Una risorsa fondamentale per evitare sperimentazioni inutili sugli animali è rappresentata dalla prescrizione in virtù della quale i dichiaranti REACH sono tenuti a una reciproca condivisione dei dati di prova. Ciò implica che eventuali studi esistenti condotti da un dichiarante, che implicano prove su animali vertebrati, devono essere condivisi affinché possano essere utilizzati da tutti i dichiaranti della stessa sostanza. Inoltre, sarà necessario fornire eventuali nuovi studi condotti su animali a tutti i dichiaranti che ne manifestino la necessità ai fini della registrazione. Sebbene la condivisione dei dati incida sul numero di prove su animali, tale processo sarà descritto solo brevemente nella presente, in quanto maggiori dettagli sono già disponibili nella *"Guida all'attuazione del regolamento REACH – Guida alla condivisione dei dati"* (2007).

Molti metodi di prova standard si avvalgono di animali vertebrati quali modello di previsione degli effetti che le sostanze chimiche hanno sugli esseri umani e sull'ambiente. Tuttavia, esistono altri mezzi per valutare le proprietà delle sostanze chimiche che non richiedono l'impiego di prove su animali. Pertanto, un'altra risorsa chiave che consente di evitare sperimentazioni inutili sugli animali consiste nell'utilizzare i cosiddetti metodi alternativi per la valutazione dei pericoli delle sostanze – fondamento logico che sottende questa guida.

¹ Regolamento (CE) n. 1907/2006 concernente la registrazione, la valutazione, l'autorizzazione e la restrizione delle sostanze chimiche.

² Regolamento (CE) n. 1272/2008 relativo alla classificazione, l'etichettatura e l'imballaggio delle sostanze e delle miscele.

Il regolamento CLP non prescrive nuovi studi³. I fornitori, invece, hanno l'obbligo di procurarsi e valutare tutte le informazioni pertinenti a disposizione per classificare le proprie sostanze e miscele. In pratica ciò significa che molte sostanze possono essere classificate sulla base di dati ottenuti durante le fasi di preparazione della registrazione ai sensi del REACH. Ciononostante, molti fornitori possono scegliere autonomamente di produrre nuove informazioni per migliorare le proprie classificazioni.

La Guida definisce quattro fasi: raccogliere e condividere le informazioni, prendere in considerazione le necessità informative, individuare le lacune a livello informativo e produrre nuovi dati. Inoltre, la guida evidenzia come, qualora sia necessaria sperimentazione, il dichiarante deve prendere in considerazione innanzitutto: l'uso di sperimentazioni *in vitro*; le opportunità per evitare sperimentazioni fornite dalle norme specifiche per l'adattamento riportate nella colonna 2 degli allegati da VII a X del regolamento REACH e le norme generali per l'adattamento di cui all'allegato XI. Sono state elaborate, inoltre, raccomandazioni sulla base dell'esperienza accumulata finora dall'ECHA in merito alla registrazione e al processo di valutazione dei fascicoli.

In fine, è presente una breve descrizione di ciò che avviene quando l'ECHA riceve le registrazioni, ponendo particolare attenzione sui processi relativi al controllo di completezza tecnica e di valutazione dei fascicoli.

2. A CHI È INDIRIZZATA QUESTA GUIDA PRATICA?

Questo documento è stato pensato per i fabbricanti e gli importatori di sostanze (e i relativi rappresentanti). Il documento potrà risultare utile anche per quelle società, ubicate al di fuori della Comunità europea, che intendano verificare qualora le società importatrici dei loro prodotti nella Comunità europea siano conformi alle prescrizioni in materia di informazione loro imposte dai regolamenti REACH e CLP.

La presente guida è indirizzata principalmente ai responsabili della gestione e degli affari regolatori con minore esperienza, per aiutarli nel compiere decisioni in merito alle proprie registrazioni e nel valutare i suggerimenti che potrebbero ricevere da altre parti. Essa è inoltre intesa a introdurre i lettori alla materia e a indicare loro informazioni più dettagliate indispensabili per la preparazione dei fascicoli di registrazione. Pertanto, il presente documento risulta particolarmente indicato per le piccole e medie imprese (SME) soggette a responsabilità ai sensi dei regolamenti REACH o CLP.

3. OBBLIGHI DEI DICHIARANTI POTENZIALI

3.1. Condivisione dei dati

Il principio importante è che per riuscire a evitare sperimentazioni inutili sugli animali, il regolamento REACH richiede ai dichiaranti di condividere reciprocamente i dati di prova. Ciò implica che eventuali studi esistenti condotti da un dichiarante, che implicano prove su animali vertebrati, devono essere condivisi affinché possano essere utilizzati da tutti i dichiaranti della stessa sostanza. Ciò implica anche che, eventuali studi su animali, che devono essere necessariamente condotti, siano utilizzati anche da tutti gli altri dichiaranti che ne

³ Tranne per proprietà fisico-chimiche che sono fuori dalla portata del presente documento.

abbiano necessità ai fini della registrazione. Questo principio sottende i processi di seguito sintetizzati.

Il regolamento REACH prescrive che, in generale, tutte le sostanze fabbricate o importate in quantità pari o superiori a 1 tonnellata all'anno siano registrate prima della fabbricazione o prima che siano immesse sul mercato. Al fine di evitare sperimentazioni inutili il regolamento contiene anche un obbligo per le società sulla condivisione con le altre società che intendono registrare la stessa sostanza dei risultati delle prove che implicano l'impiego di animali vertebrati.

REACH fa una distinzione fra sostanze soggette e sostanze non soggette a regime transitorio, vale a dire, semplificando il concetto, fra nuove sostanze e sostanze già fabbricate e immesse sul mercato.

Prima di registrare una sostanza (nuova) non soggetta a regime transitorio⁴, un dichiarante potenziale è tenuto a trasmettere una richiesta all'ECHA per sapere se la sostanza in questione sia già stata registrata e, qualora così fosse, per sapere se siano già disponibili eventuali informazioni da lui richieste.⁵ Se la sostanza è già stata registrata, l'ECHA mette al corrente di quanto sta accadendo sia il precedente dichiarante che il dichiarante potenziale. Quest'ultimo è tenuto a richiedere al dichiarante precedente le informazioni in merito alla sperimentazione condotta su animali vertebrati. In particolare, gli studi condotti su animali vertebrati non devono essere ripetuti. Il dichiarante precedente e il dichiarante potenziale devono compiere qualunque sforzo per raggiungere un accordo sulla condivisione dei dati. Il ruolo dell'ECHA consiste nello stabilire se sia il caso o meno di rilasciare al dichiarante potenziale l'autorizzazione a fare riferimento ai dati in questione qualora le due parti non siano in grado di giungere a un accordo sulla condivisione dello studio.

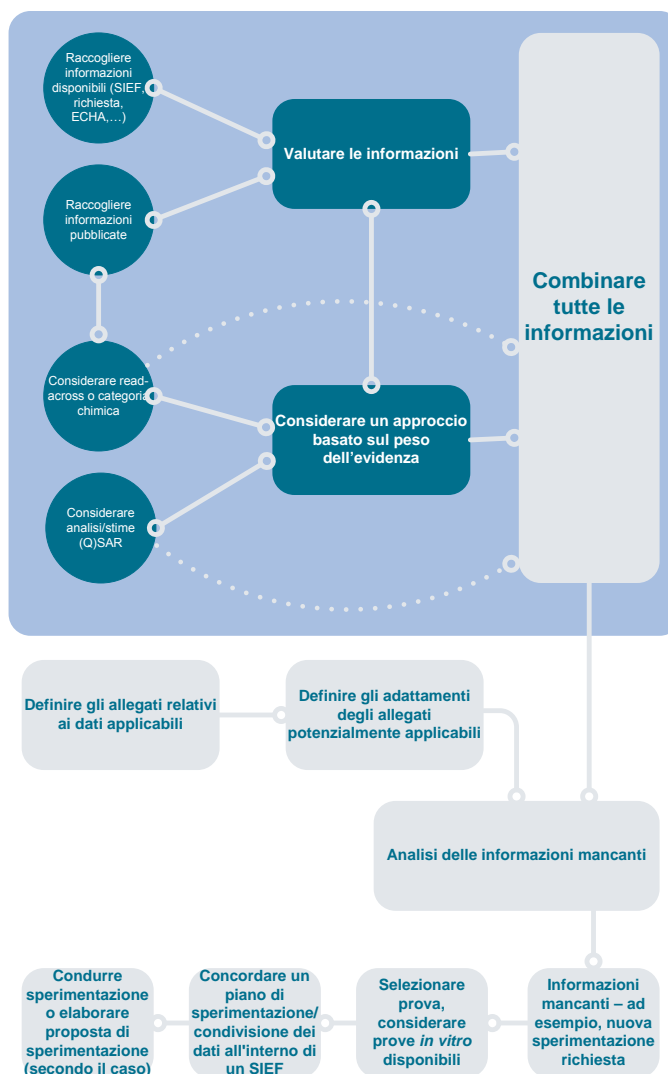
Nel caso di sostanze soggette a regime transitorio, il regolamento REACH ha introdotto una registrazione preliminare. I dichiaranti possono effettuare una registrazione preliminare delle proprie sostanze soggette a regime transitorio a partire dal 1° giugno fino al 1° dicembre per beneficiare di un regime transitorio per la registrazione. Uno degli scopi principali della registrazione preliminare è stato quello di istituire i forum per lo scambio d'informazioni sulle sostanze (SIEF), costituiti da dichiaranti potenziali della medesima sostanza, all'interno dei quali questi sono tenuti a collaborare al fine di ottenere e condividere dati sulla sostanza, così garantendo che non sia condotta alcuna sperimentazione inutile sugli animali. Il regolamento REACH prescrive che gli studi condotti su animali vertebrati a disposizione siano condivisi tra i dichiaranti potenziali. Essenzialmente, i membri dei SIEF devono compiere ogni sforzo per raggiungere accordi sulla condivisione dei dati e, fino a quando ne saranno in grado, l'ECHA non avrà alcun ruolo nel processo di condivisione dei dati all'interno dei SIEF. L'ECHA è tenuta a intervenire esclusivamente qualora il possessore di uno studio si rifiuti di dividerlo, i membri di un SIEF non riescano a raggiungere un accordo sulla condivisione dei costi o su chi debba condurre un nuovo studio per colmare le lacune di dati.

⁴ Ciò si applica anche alle sostanze soggette a regime transitorio per le quali era già stata effettuata una registrazione preliminare.

⁵ Cfr. articolo 26 del regolamento REACH.

3.2. Il processo di raccolta delle informazioni

I dichiaranti potenziali sono tenuti a procurarsi i dati relativi alle proprie sostanze secondo quanto specificato negli allegati da VI a X del regolamento REACH. Nell'allegato VI del REACH è riportato un processo di base suddiviso in quattro fasi per l'adempimento delle prescrizioni in materia d'informazione. Si noti che tali fasi non sono necessariamente consecutive. In pratica, questo è un processo iterativo illustrato anche nel diagramma sottostante. Un processo comparabile può essere utilizzato per la classificazione delle sostanze ai sensi del regolamento CLP, sebbene, come notato in precedenza, non vi è alcun obbligo di nuovi studi.



FASE 1 — Raccolta e condivisione delle informazioni esistenti

Il dichiarante potenziale deve raccogliere tutte le informazioni fisico-chimiche, tossicologiche ed ecotossicologiche disponibili sulla sostanza, indipendentemente dal fatto che siano o meno prescritte informazioni su un determinato end point al livello specifico di tonnellaggio (gli allegati del REACH specificano esattamente cosa è prescritto in relazione al livello di tonnellaggio). Ciò comprende informazioni possedute dal dichiarante potenziale, altri dichiaranti potenziali o precedenti, informazioni disponibili dall'ECHA o da ricerca documentale. Tra queste rientrano:

- Dati esistenti sulla sostanza derivanti da sperimentazione o da altre fonti;
- Informazioni sull'uso, sull'esposizione e sulla gestione dei rischi;
- Dati su sostanze analoghe qualora "read across" o membri di una "categoria chimica", se possibile (si consideri di contattare i SIEF con sostanze correlate);
- risultati stimati per la sostanza derivanti da (Q)SAR, se disponibili modelli adeguati;
- approccio basato sul peso dell'evidenza per colmare le lacune di dati relative a un particolare end point, se appropriato.

Il dichiarante potenziale deve eseguire una valutazione dell'affidabilità, della pertinenza e dell'adeguatezza dei dati ottenuti.

FASE 2 — Determinazione delle informazioni necessarie

Il dichiarante potenziale deve necessariamente identificare dagli allegati da VII a X del regolamento REACH, in funzione del tonnellaggio che fabbrica o importa, le prescrizioni informative standard. Tali prescrizioni standard potrebbero dover essere modificate a seconda dei criteri specifici relativi all'end point in questione (di cui alla colonna 2 degli allegati), o in conformità dei criteri generali per l'adattamento delle prescrizioni informative (allegato XI del regolamento REACH).

FASE 3 — Identificazione delle informazioni mancanti

Il dichiarante potenziale è tenuto a confrontare le informazioni necessarie per la sostanza, identificate nella fase 2, con informazioni attendibili e pertinenti già disponibili, come identificato nella fase 1. Per quegli end point per i quali non è possibile soddisfare le prescrizioni normative con informazioni pertinenti disponibili, i dati devono essere ricavati secondo quanto descritto nella fase 4.

FASE 4 - Produzione di nuovi dati o proposta di una strategia di sperimentazione

Quando nella fase 3 viene identificata una lacuna di dati, il dichiarante potenziale deve condurre una prova secondo quanto prescritto nell'articolo 13, paragrafo 3, del regolamento REACH. Si noti che, durante la fase di registrazione, il dichiarante non deve condurre nuovi studi "di livello superiore" derivati dagli allegati XI e X (comprendenti quelle prove per le quali è necessario il più elevato numero di animali vertebrati e che risultano essere le più costose) per sostanze, rispettivamente, di 100 o 1000 tonnellate all'anno. Il dichiarante potenziale, invece, quando nella fase 3 identifica una lacuna di dati, è tenuto a sviluppare una proposta di sperimentazione e a includerla nel fascicolo di registrazione, secondo quanto stabilito negli articoli 10, lettera a), punto ix) e 12, paragrafo 1, lettere d) ed e). In attesa che i risultati derivanti da eventuali ulteriori sperimentazioni siano disponibili, il dichiarante deve attuare, inoltre, le

opportune misure di gestione dei rischi nonché documentare quelle che raccomanda agli utilizzatori a valle.

Prima di realizzare nuovi test per adempiere alle prescrizioni in materia di informazione, costituisce una condizione indispensabile la valutazione di tutti i dati disponibili: dati *in vitro*, dati *in vivo*, dati storici sull'uomo, dati ottenuti mediante (Q)SAR validi e quelli relativi a sostanze strutturalmente affini (read-across e categorie). Ciò significa, in pratica, che il dichiarante, prima di condurre sperimentazioni sugli animali, deve considerare attentamente le norme per l'adattamento di cui alla colonna 2 (cfr. sezione 3.5 sottostante) e le norme generali per l'adattamento (cfr. allegato XI del regolamento REACH e sezione 3.5 sottostante). Inoltre, è necessario consultare gli orientamenti a disposizione sulle strategie di sperimentazione integrate volte a soddisfare le prescrizioni in materia di informazione (cfr. *Guida alle prescrizioni in materia d'informazione e valutazione della sicurezza chimica, Capitolo R.7a: Indicazioni specifiche relative all'end point*). Pertanto, prima di prendere in considerazione la sperimentazione sugli animali, il dichiarante deve verificare di aver valutato le possibilità che tali approcci alternativi gli offrono prima di condurre nella pratica la sperimentazione sugli animali.

3.3. Strategie per evitare sperimentazioni inutili sugli animali

3.3.1. Metodi *in vitro*

Una prova eseguita *in vitro* (dal latino: nel vetro) si svolge in un ambiente controllato, quale una provetta o una piastra di Petri, e non fa uso di un organismo vivente. Una prova eseguita *in vivo* (dal latino: nel vivo) è un saggio che utilizza un organismo vivente, ad esempio un animale vertebrato.

I risultati ottenuti mediante metodi *in vitro* adatti, possono indicare la presenza di determinate proprietà pericolose o possono essere rilevanti per la comprensione della modalità d'azione di una sostanza. In questo contesto, «idonei» significa elaborati sufficientemente bene secondo criteri per lo sviluppo di test riconosciuti a livello internazionale [ad esempio: i criteri di prevalidazione del Centro europeo per la convalida dei metodi alternativi (ECVAM)].

Raccomandazioni:

1. I dati ricavati da metodi di prova *in vitro* (convalidati e prevalidati) possono essere utilizzati ai sensi del REACH a condizione che le informazioni relative agli end point di pericolo siano esaustive ai fini della classificazione ed etichettatura e/o della valutazione dei rischi.
2. Quando si utilizza un metodo prevalidato, il dichiarante deve valutare che il metodo in questione sia conforme ai criteri di prevalidazione dell'ECVAM e deve giustificare l'adeguatezza all'uso nel fascicolo di registrazione.
3. Tecnologie *in vitro* all'avanguardia possono fornire informazioni preziose sulla modalità di azione delle sostanze e possono fare parte di una giustificazione per il read-cross o la categoria.

4. Dati *in vitro* prodotti utilizzando altri metodi (ad esempio metodi non prevalidati) possono essere utilizzati unicamente come informazioni di supporto (vale a dire come parte di una giustificazione del peso dell'evidenza).
5. Nel fascicolo di registrazione deve essere comunque sempre fornita una descrizione chiara e dettagliata dei risultati, le condizioni di prova e l'interpretazione dell'utilità dei risultati. Ciò è necessario se lo studio è utilizzato come studio chiave o come parte di un approccio basato sul peso dell'evidenza.
6. Limitazioni del metodo devono essere chiaramente comunicate; per esempio i metodi di prova *in vitro* non consentono di replicare tutti i processi metabolici pertinenti alla tossicità chimica che si verificano *in vivo*.
7. In tutti i casi devono essere soddisfatte le condizioni stabilite nell'allegato XI al regolamento REACH, sezione 1.4.

Per ulteriori informazioni consultare la Guida pratica 1: Presentazione di dati *in vitro* e l'indirizzo: <http://ecvam.jrc.it/>

3.3.2. Raggruppamento di sostanze e metodo del read-across

Le sperimentazioni su animali possono essere evitate qualora vi siano sufficienti prove su sostanze simili che il dichiarante può dimostrare trasponibili alla sua sostanza con il metodo del "read-across". Le sostanze le cui proprietà fisico-chimiche, tossicologiche ed ecotossicologiche sono probabilmente simili o seguono uno schema regolare data la loro affinità strutturale possono essere considerate come un «gruppo» o una «categoria» di sostanze. Per applicazione del concetto di gruppo s'intende che le proprietà fisico-chimiche, gli effetti sulla salute umana e sull'ambiente o il destino ambientale possano essere previsti sulla base di dati relativi a una sostanza di riferimento appartenente al gruppo, estesi mediante interpolazione ad altre sostanze dello stesso gruppo (metodo del read-across). Ciò permette di evitare di sottoporre a prova ogni sostanza presente nel gruppo per ogni end point di pericolo. Una categoria deve comprendere, preferibilmente, tutte le sostanze simili fra loro. La sezione 1.5 dell'allegato XI al regolamento REACH stabilisce i requisiti per l'applicazione di tale strategia.

Raccomandazioni:

1. I risultati ottenuti mediante metodo del read-across devono essere adeguati ai fini della classificazione ed etichettatura e/o della valutazione dei rischi (cfr. sezione R6.2.3 della *Guida alle prescrizioni in materia d'informazione e valutazione della sicurezza chimica*).
2. L'identità della sostanza deve essere specificata e documentata per tutti i membri pertinenti della categoria, compresi profili d'impurezza/purezza. Si consiglia l'uso della *Guida per l'identificazione e la denominazione di sostanze in ambito REACH*.
3. Se la sostanza è stata ammessa come membro di una categoria ai sensi di altri programmi normativi (ad esempio categorie HPV OCSE), il dichiarante dovrà farvi riferimento nel fascicolo. Nonostante ciò, il dichiarante deve includere tutte le informazioni disponibili (compre le informazioni rese disponibili a seguito della valutazione negli altri programmi regolatori) e riesaminare la validità della categoria.

4. L'ipotesi di read-across utilizzata e la relativa giustificazione riportate nel fascicolo devono essere dettagliate. Una giustificazione accettabile per un read-across è, generalmente, basata su molteplici linee di evidenza. Devono essere prese in considerazione anche differenti vie d'esposizione. Una considerazione sulle informazioni ricavate da studi sugli effetti tossicocinetici potrebbe migliorare la robustezza dell'ipotesi di read-across.
5. Nella documentazione si devono fornire dettagli su quali end point di pericolo sono contemplati dal metodo del read-across e deve essere identificata la sostanza chimica di base utilizzata per il read-across. È inoltre importante che l'indicatore di affidabilità (punteggio Klimisch⁶) rifletta i *presupposti* di affinità. Pertanto, un punteggio di 1 (affidabilità senza restrizioni), di norma, non deve essere utilizzato per risultati derivanti da un read-across.
6. Per tutti i membri della categoria si raccomanda un confronto dei dati sperimentali relativi agli end point di pericolo (presentati anche in una matrice di dati in forma di tabella), l'ideale sarebbe che in tale confronto venissero evidenziati gli andamenti all'interno della categoria.

Ulteriori informazioni possono essere reperite nella Guida alle prescrizioni in materia d'informazione e valutazione della sicurezza chimica, nel Capitolo R.6: (Q)SAR e raggruppamento di sostanze chimiche e nella Guida pratica 6: Presentazione di read-across e categorie.

3.3.3. Modelli di relazioni quantitative struttura-attività (QSAR)

È possibile evitare sperimentazioni su animali qualora le proprietà pericolose di una sostanza possano essere previste mediante modelli informatici. L'approccio basato sull'utilizzo di [(Q)SAR] [relazioni (quantitative) struttura-attività] mirano a prevedere le proprietà intrinseche delle sostanze chimiche attraverso l'impiego di banche dati e modelli teorici, anziché attraverso la sperimentazione. Sulla scorta delle conoscenze relative alla struttura chimica, un modello QSAR pone in relazione, dal punto di vista quantitativo, le caratteristiche di una sostanza chimica con la misurazione di una particolare attività. È necessario fare una distinzione fra QSAR e SAR, in quanto quest'ultima consente di ottenere conclusioni qualitative sulla presenza o assenza di una proprietà in una sostanza, sulla base di un aspetto strutturale della sostanza.

Raccomandazioni:

1. Per poter evitare sperimentazioni utilizzando previsioni ricavate mediante (Q)SAR, è necessario che queste soddisfino le condizioni stabilite nella sezione 1.3 dell'allegato XI al regolamento REACH.
2. Le analisi ricavate mediante (Q)SAR possono anche essere utilizzate come parte di un **approccio basato sul peso dell'evidenza** o di una **strategia di sperimentazione integrata**.

Ulteriori informazioni possono essere reperite nella Guida alle prescrizioni in materia d'informazione e valutazione della sicurezza chimica nel Capitolo R.6: (Q)SAR e

⁶ Klimisch H., Andreae M. e Tillmann U. (1997). A Systematic Approach for Evaluating the Quality of Experimental Toxicological and Ecotoxicological Data. in: Regulatory Toxicology and Pharmacology, Volume 25, N. 1, pagine 1-5.

raggruppamento di sostanze chimiche e nella the Guida pratica 5: Presentazione di (Q)SAR.

3.3.4. Approccio basato sul peso dell'evidenza

Le sperimentazioni su animali possono essere evitate qualora vi sia un peso dell'evidenza che indichi le probabili proprietà di una sostanza. Questo approccio può essere applicato qualora si disponga di sufficienti informazioni derivanti da **varie fonti d'informazione indipendenti** che consentano di desumere se una sostanza possiede (o meno) una particolare proprietà pericolosa, mentre le informazioni provenienti da ciascuna fonte considerata singolarmente sono giudicate insufficienti a sostegno di tale assunto (per maggiori dettagli consultare l'allegato XI, punto 1.2).

Raccomandazioni:

1. Un approccio basato sul peso dell'evidenza **deve essere indicato** nel fascicolo; l'indicatore può essere utilizzato unicamente se vengono forniti più studi in relazione a un end point di pericolo.
2. Il peso dell'evidenza **non deve essere indicato** qualora il dichiarante intenda rinunciare a uno studio.
3. **Sommari di studio esaurienti** sono raccomandati per ciascuno studio utilizzato come parte di un approccio basato sul peso dell'evidenza.
4. Nella valutazione generale è necessario indicare tutte le informazioni pertinenti all'end point di pericolo e attribuire loro una ponderazione scientificamente giustificata.
5. Vanno considerate: la qualità dei dati a disposizione, la coerenza dei risultati, la gravità e il tipo di effetto che causa preoccupazione e la pertinenza dei dati disponibili per l'end point di pericolo.

Per ulteriori informazioni consultare la *Guida pratica 2: Presentazione del peso dell'evidenza*.

3.4 I dichiaranti sono tenuti a presentare giustificazioni adeguate e trasparenti

Nella *Valutazione secondo il regolamento REACH - Relazione riepilogativa* (ultima pubblicazione nel 2009), l'esperienza ha mostrato che, mentre vi è stato un certo uso di metodi alternativi da parte dei dichiaranti, di frequente la sperimentazione è stata omessa sulla base di argomentazioni scientifiche inappropriate o scarsamente giustificate.

Il fatto che i dichiaranti potenziali, per poter ottenere informazioni necessarie alla valutazione dei pericoli e dei rischi della sostanza registrata, abbiano l'obbligo di utilizzare metodi di prova *in vitro* e/o metodi di stima delle proprietà che non comportino sperimentazione, nonché di condividere quanto più possibile i dati, al fine di evitare sperimentazione non necessaria sugli animali, è un chiaro principio del REACH. Tuttavia, la mancata sperimentazione delle sostanze sugli animali non deve comprometterne la sicurezza d'uso. Pertanto, i dichiaranti notino che eventuali adattamenti applicati alle prescrizioni informative necessitano di una giustificazione

valida. L'analisi dei fascicoli di registrazione già pervenuti all'ECHA mostra che un certo numero di adattamenti sono stati scarsamente giustificati. I dichiaranti devono essere a conoscenza del fatto che qualunque adattamento al regime di sperimentazione standard deve soddisfare le condizioni stabilite nel regolamento REACH (di cui all'allegato XI o alla colonna 2 degli allegati da VII a X). Qualunque giustificazione fornita a supporto di una rinuncia alla sperimentazione relativa a un end point specifico, deve essere scientificamente giustificata dal dichiarante. Giustificazioni chiare ed esaurienti sono necessarie affinché il regolatore possa valutarne, in maniera indipendente, la validità. Giustificazioni dai contenuti minimi o di scarsa qualità porteranno a un'azione successiva da parte dell'ECHA o degli Stati membri in quei casi in cui l'uso sicuro di una sostanza possa risultare compromesso. È possibile reperire riscontri più dettagliati, basati sull'esperienza dell'ECHA in relazione a tali giustificazioni, nella *Valutazione secondo il regolamento REACH – Relazione riepilogativa*.

3.5. Approcci tecnici o scientifici aggiuntivi per evitare nuove sperimentazioni non necessarie sugli animali

Nella colonna 1 delle tabelle degli allegati da VII a X possono essere reperite le prescrizioni informative standard previste dal REACH.

Nella colonna 2 degli allegati da VII a X sono riportate le norme per "l'adattamento" delle prove standard specificate nella colonna 1; tali norme descrivono le circostanze in cui una particolare prova su animale non deve essere condotta o può essere rinviata a un tonnellaggio superiore. Pertanto, è estremamente importante che il dichiarante verifichi tali norme e la guida dettagliata *Guida alle prescrizioni in materia d'informazione e valutazione della sicurezza chimica* ad esse correlata. Nella seguente tavola sono riportati esempi delle norme per l'adattamento degli studi sugli animali per mostrare le possibilità di cui dispone il dichiarante per evitare o rinviare la sperimentazione sugli animali.

Tabella 1: nella colonna 2 degli allegati da VII a X sono presenti le norme specifiche per gli adattamenti delle prescrizioni informative standard previste dal REACH nella colonna 1 dei medesimi allegati – esempi

Possibilità di adattamento delle prove - Allegato VII (da 1 a 10 tonnellate/anno)	
Colonna 1 INFORMAZIONI STANDARD PRESCRITTE	Colonna 2 NORME SPECIFICHE PER GLI ADATTAMENTI RISPETTO ALLA COLONNA 1
<p>Sensibilizzazione cutanea (punto 8.3.)</p> <p>La valutazione di questo «end point» comprende le fasi consecutive seguenti: (1) valutazione dei dati umani, animali e alternativi disponibili, (2) sperimentazione <i>In vivo</i>.</p>	<p>La fase 2 non è necessaria se:</p> <ul style="list-style-type: none"> – le informazioni disponibili indicano che la sostanza va classificata per la sensibilizzazione della pelle o la corrosività, o – - se la sostanza è un acido forte (pH ≤ 2,0) o una base forte (pH ≥ 11,5), o – se la sostanza è infiammabile nell'aria a temperatura ambiente.
Possibilità di adattamento delle prove - Allegato VIII (da 10 a 100 tonnellate/anno)	
<p>Irritazione cutanea (Sezione 8.1.1.)</p>	<p>Non occorre realizzare lo studio se:</p> <ul style="list-style-type: none"> – le informazioni disponibili indicano che sono soddisfatti i criteri per la classificazione come corrosiva per la pelle o irritante per gli occhi, o – la sostanza è un acido forte o una base forte, o – se la sostanza è infiammabile all'aria a temperatura ambiente, o – se la sostanza è classificata come molto tossica a contatto con la pelle, o – se uno studio di tossicità acuta per via dermica non rivela irritazione cutanea fino al livello di dose limite (2.000 mg/kg di peso corporeo). <p>[Si noti che è ora possibile condurre sperimentazioni <i>in vitro</i> per l'irritazione cutanea, Metodo di prova UE B.46 (cfr. regolamento (CE) n. 440/2008, secondo modifica). Sono accettabili risultanze positive e negative.]</p>
Possibilità di adattamento delle prove - Allegato IX (da 100 a 1000 tonnellate/anno)	
<p>Studi sulla riproduzione (Sezione 8.7.)</p> <p>Screening della tossicità per la riproduzione/lo sviluppo una sola specie (OCSE 421 o 422) se, in base alle informazioni disponibili su sostanze strutturalmente affini, alle stime (Q)SAR o ai metodi <i>in vitro</i> non esiste evidenza che la sostanza possa essere tossica per lo sviluppo.</p>	<p>Non occorre realizzare gli studi se:</p> <ul style="list-style-type: none"> – la sostanza è nota come agente cancerogeno genotossico e misure idonee di gestione dei rischi sono attuate, o – se la sostanza è nota come agente mutageno di cellule germinali e misure idonee di gestione dei rischi sono attuate, o – se la sostanza ha una bassa attività tossicologica (nessuna delle prove disponibili ha fornito evidenza di tossicità), in base ai dati tossicocinetici si può dimostrare che non si produce un assorbimento sistemico attraverso le pertinenti vie d'esposizione (ad esempio concentrazioni nel plasma/sangue inferiori al limite di rivelazione utilizzando un metodo sensibile e assenza della sostanza e di metaboliti della sostanza nell'urina, nella bile o nell'aria

	<ul style="list-style-type: none"> - Se una sostanza è nota per i suoi effetti nocivi sulla fertilità e risponde ai criteri di classificazione come Repr. Cat 1 o 2: R60 e sono disponibili dati adeguati a sostegno di una valutazione esauriente dei rischi, non occorre eseguire ulteriori prove di fertilità. Tuttavia, vanno prese in considerazione prove di tossicità per lo sviluppo. - Se una sostanza è nota come tossica per lo sviluppo e risponde ai criteri di classificazione come Repr. Cat 1 o 2: R61 e sono disponibili dati adeguati a sostegno di una valutazione esauriente dei rischi, non occorre eseguire ulteriori prove di tossicità per lo sviluppo. Tuttavia, vanno prese in considerazione prove per valutare gli effetti sulla fertilità <p>[Si noti che la prescrizione in merito a uno studio della tossicità per la riproduzione su due generazioni (punto 8.7.3.; TG 416 dell'OCSE) è una prescrizione informativa standard per 100 tonnellate/anno (allegato IX) qualora negli studi sulla dose ripetuta a disposizione si osservino effetti nocivi sui tessuti riproduttivi. Nel caso in cui non si osservassero tali effetti nocivi, è necessario condurre lo studio su due generazioni esclusivamente se il tonnellaggio ha raggiunto 1000 o più tonnellate/anno (allegato X).]</p>
Possibilità di adattamento delle prove – Allegati IX e X (da 100 a 1000 e oltre 1000 tonnellate/anno)	
<p>Bioaccumulo nelle specie acquatiche, preferibilmente pesci (punto 9.3.2)</p>	<p>La proposta non è necessaria se la sostanza ha un basso potenziale di bioaccumulo (ad esempio $\log Kow < 3$); e/o un basso potenziale di penetrazione delle membrane biologiche, o</p> <ul style="list-style-type: none"> - se è improbabile un'esposizione diretta o indiretta del comparto acquatico

4. BENESSERE DEGLI ANIMALI

Laddove i test sugli animali risultino essere indispensabili, la normativa impone che questi siano condotti in condizioni che comportino la minima sofferenza per gli animali. L'articolo 13, paragrafo 4 del regolamento REACH stabilisce che i test ecotossicologici e tossicologici siano eseguiti nel rispetto delle disposizioni della direttiva 86/609/CEE relativa alla protezione degli animali. Tale direttiva stabilisce le prescrizioni di base per la cura e la sistemazione degli animali da laboratorio e che gli esperimenti devono essere eseguiti in modo da evitare angoscia e sofferenze o dolore inutili agli animali da esperimento. Inoltre, qualora siano necessarie nuove sperimentazioni su animali, laddove possibile, devono essere utilizzati approcci scientificamente solidi per l'attuazione delle 3 R (reduction, refinement or replacement - migliorare, ridurre o sostituire l'uso degli animali) secondo quanto già stabilito nel regolamento REACH.

5. COSA SUCCEDE DOPO LA TRASMISSIONE DI UN FASCICOLO DI REGISTRAZIONE?

5.1. Controllo di completezza tecnica

Tutti i fascicoli di registrazione trasmessi all'ECHA sono sottoposti a un controllo automatico di completezza tecnica (TCC), a seguito del quale viene effettuata una verifica manuale di eventuali ulteriori informazioni necessarie nel caso di mancato superamento del TCC. Tale controllo può essere svolto in anticipo dal dichiarante potenziale stesso mediante il plug-in TCC di IUCLID prima di portare a termine e trasmettere il fascicolo di registrazione. Lo scopo del TCC è quello di verificare che tutti gli elementi prescritti siano stati forniti (vale a dire che i campi pertinenti del fascicolo IUCLID siano stati compilati) e che la tariffa sia stata pagata. In questa fase non saranno sottoposte a controllo la qualità e l'adeguatezza dei dati o delle giustificazioni fornite per l'adattamento delle prescrizioni informative.

Se il fascicolo di registrazione è considerato tecnicamente completo, l'ECHA assegnerà un numero di registrazione alla sostanza e il dichiarante ne riceverà informazione. Una volta ricevuto il numero di registrazione il dichiarante può iniziare o continuare la fabbricazione o l'importazione della sostanza registrata.

Qualora il fascicolo di registrazione non superi il primo controllo di completezza tecnica, il dichiarante sarà informato circa quali ulteriori informazioni siano necessarie e gli sarà richiesto di completare il fascicolo entro un termine ragionevole. Se il fascicolo viene trasmesso entro il termine stabilito, l'ECHA effettuerà un ulteriore controllo di completezza, ma se il fascicolo non supera nuovamente il controllo la registrazione sarà respinta e la tariffa incamerata.

5.2. Esame delle proposte di sperimentazione

I dichiaranti devono presentare una proposta di sperimentazione prima che questa sia intrapresa allo scopo di ottenere informazioni, così come stabilito negli allegati IX e X del regolamento REACH. La proposta di sperimentazione viene trasmessa insieme al fascicolo di registrazione, nel quale viene giustificata la necessità della prova. Quando una proposta di sperimentazione riguarda uno studio condotto su animali vertebrati,

L'ECHA pubblica il nome della sostanza (in alcuni casi può anche essere un nome parziale, così da salvaguardare segreti commerciali relativi alla struttura chimica completa) e gli end point di pericolo per i quali la sperimentazione è stata proposta, invitando parti terze a presentare informazioni scientificamente valide e studi che indichino la sostanza pertinente e l'end point di pericolo. Questa consultazione pubblica è un invito a presentare dati, vale a dire gli studi specifici sulla sostanza che potrebbero essere stati già condotti o le informazioni pertinenti su sostanze chimiche strettamente analoghe che possono essere utilizzate per read-across evitando così che vengano eseguiti nuovi studi. Coloro che presentano i dati sono invitati a includere una giustificazione scientifica a loro supporto. Al termine del periodo di consultazione, l'ECHA proporrà una delle seguenti decisioni: una decisione con la quale si accetta la proposta di sperimentazione, una decisione con la quale si accetta la proposta di sperimentazione con condizioni modificate (ad esempio specie del test, via di esposizione), una decisione con la quale si respinge la proposta di sperimentazione oppure una decisione con la quale si rigetta o si accetta (con o senza condizioni modificate) la proposta di sperimentazione ma che richiede che siano eseguiti uno o più test aggiuntivi. Questi progetti di decisione possono essere elaborati anche nel caso in cui diversi dichiaranti o utilizzatori a valle abbiano presentato proposte per la stessa sostanza. Nell'elaborare il progetto di decisione l'ECHA terrà in considerazione tutte le informazioni contenute nel fascicolo di registrazione nonché eventuali informazioni scientificamente valide ottenute dall'invito pubblico per la presentazione di dati. È possibile che l'ECHA debba aggiungere studi su animali vertebrati alla proposta di sperimentazione qualora il dichiarante abbia omesso gli end point relativi agli allegati IX o X senza aver ottemperato alle norme specifiche per l'adattamento che comprendono una giustificazione scientifica adeguata. Di conseguenza, nel fascicolo di registrazione, si raccomanda di fornire spiegazioni adeguate su come devono essere affrontati tutti gli end point di livello superiore. La decisione dell'ECHA implica la consultazione del dichiarante che ha presentato la proposta di sperimentazione, delle autorità competenti degli Stati membri e, se necessario, del comitato degli Stati membri (MSC) dell'ECHA. Se il comitato degli Stati membri non raggiunge un accordo unanime, l'ECHA riferisce il progetto di decisione alla Commissione europea che, dopo ulteriori consultazioni con gli Stati membri, prende una decisione definitiva. Tale procedura è stata stabilita per garantire che le informazioni esistenti vengano utilizzate nel miglior modo possibile e che la sperimentazione su animali sia richiesta esclusivamente laddove vi sia ampio consenso sulla sua necessità..

5.3. Controllo della conformità di un fascicolo di registrazione

L'ECHA controlla almeno il 5% di tutti i fascicoli di registrazione che riceve nell'ambito di ciascuna fascia di tonnellaggio per verificarne la conformità alle prescrizioni informative previste dal REACH. Contrariamente a quanto avveniva durante il controllo di completezza tecnica, in questa fase l'oggetto della verifica sono la qualità e l'adeguatezza dei dati. Se l'ECHA ritiene che il fascicolo non sia conforme alle prescrizioni in materia di informazione, l'Agenzia elaborerà una decisione nella quale si farà richiesta al dichiarante di presentare le informazioni mancanti, anche degli studi, compresi quelli da condurre su animali vertebrati.

Parte del controllo di conformità consiste nell'assicurare che le informazioni di pericolo fornite siano conformi con le prescrizioni previste dal REACH. Se le prescrizioni informative specificate negli allegati da VII a X del regolamento REACH sono state adattate, l'ECHA verifica la validità scientifica delle giustificazioni per l'adattamento. Se,

per esempio, le informazioni richieste sono state ottenute mediante metodi alternativi, la documentazione relativa al loro uso sarà valutata in funzione delle condizioni indispensabili di base e delle prescrizioni previste nell'allegato XI del regolamento REACH e chiarite nella Guida alle prescrizioni in materia d'informazione e valutazione della sicurezza chimica. In ogni caso, sta al dichiarante rendere giustificazione in merito al fatto che i dati alternativi impiegati sono adeguati ai fini della classificazione ed etichettatura e/o della valutazione dei rischi.

6. CONCLUSIONE

La presente guida pratica può essere sintetizzata in pochi messaggi chiave rivolti al dichiarante potenziale:

- A. seguire le "4 fasi" per adempiere alle prescrizioni in materia di informazione:
 - 1. raccogliere e condividere le informazioni esistenti;
 - 2. considerare le informazioni necessarie;
 - 3. identificare le informazioni mancanti;
 - 4. generare nuovi dati o una proposta di una strategia di sperimentazione.
- B. Condividere i dati con altri dichiaranti potenziali (nei SIEF per sostanze soggette a regime transitorio) o con dichiaranti precedenti.
- C. Documentare che siano state soddisfatte le condizioni formali indispensabili per l'uso di dati alternativi, compreso il fatto che questi siano stati ottenuti con metodi convalidati e che i risultati siano adeguati ai fini della classificazione ed etichettatura e/o della valutazione dei rischi.
- D. Si noti che la qualità e l'adeguatezza delle informazioni non vengono valutate prima che venga assegnato un numero di registrazione; tuttavia se l'ECHA dovesse identificare dati inadeguati, verrà richiesto al dichiarante di fornire le informazioni mancanti.

La presente guida pratica consente agli utenti di evitare sperimentazioni sugli animali non necessarie e di prendere in considerazione l'uso di alternative rispetto a questa, al fine di essere conformi al regolamento REACH. È possibile consultare a tal proposito anche la Guida alle prescrizioni in materia d'informazione e valutazione della sicurezza chimica, volume 3: Raccolta, valutazione, adattamento e produzione di informazioni (contiene i capitoli R.2, R.3, R.4 e R.6). Il documento di orientamento completo offre esempi più dettagliati e chiarimenti sui concetti introdotti nel presente documento.

7. ULTERIORI INFORMAZIONI

Testi normativi:

Normativa REACH

http://echa.europa.eu/legislation/reach_legislation_en.asp

Regolamento CLP

http://echa.europa.eu/legislation/classification_legislation_en.asp

Guide:

Guida alle prescrizioni in materia d'informazione e valutazione della sicurezza chimica VISUALIZZAZIONE PERCORSO

http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_en.htm?time=1270642981

Guida alla registrazione

http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/registration_en.pdf?vers=09_11_09

Guida per l'identificazione e la denominazione di sostanze in ambito REACH

http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/substance_id_en.pdf

Guida alla condivisione dei dati

http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/data_sharing_en.pdf

Guida all'applicazione dei criteri del regolamento CLP

http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/clp_en.pdf

Guide pratiche:

Guida pratica 1. Presentazione di dati *in vitro*

http://echa.europa.eu/doc/publications/practical_guides/pg_report_in_vitro_data.pdf

Guida pratica 2. Presentazione del peso dell'evidenza

http://echa.europa.eu/doc/publications/practical_guides/pg_report_weight_of_evidence.pdf

Guida pratica 3. Presentazione di sommari esaurienti di studio

http://echa.europa.eu/doc/publications/practical_guides/pg_report_robust_study_summaries.pdf

Guida pratica 4. Presentazione di una omissione di dati

http://echa.europa.eu/doc/publications/practical_guides/pg_report_data_waiving.pdf

Guida pratica 5. Presentazione di (Q)SAR

http://echa.europa.eu/doc/publications/practical_guides/pg_report_qsars.pdf

Guida pratica 6. Presentazione di read-across e categorie

http://echa.europa.eu/doc/publications/practical_guides/pg_report_readacross_categ.pdf

Manuali tecnici:

Documenti di supporto REACH-IT

http://echa.europa.eu/reachit/supp_docs_en.asp

IUCLID 5

http://iuclid.echa.europa.eu/index.php?fuseaction=home_documentation&type=public

Altro:

Relazione riepilogativa di valutazione 2009

http://echa.europa.eu/doc/progress_report_2009.pdf

Centro europeo per la convalida dei metodi alternative (ECVAM)

<http://ecvam.jrc.it/>

European Chemicals Agency

P.O. Box 400 FI-00121 Helsinki

<http://echa.europa.eu>